

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Erlangen
Direktor: Prof. Dr. med. E. Müller

Elektrokardiographische und histologische Befunde bei Hypertonie durch Noradrenalin im Tierexperiment

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

Vorgelegt von
Hans-Joachim Beermann

1960



Dekan: Professor Dr. med. E. Schreck

Referent: Professor Dr. med. E. Müller

Tag der mündlichen Prüfung: 20. 12. 1960

Sonderdruck aus
„Archiv für Kreislaufforschung“
Band 36, Seite 274-296, 1961
Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt

*Aus dem Pathologischen Institut (Direktor: Prof. Dr. E. Müller)
und der Medizinischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. N. Henning)
der Universität Erlangen*

Elektrokardiographische und histologische Befunde bei Hypertonie durch Noradrenalin im Tierexperiment

Von H. SCHMIDT, H.-J. BEERMANN*) und K. HECKEL

Mit 18 Abbildungen in 29 Einzeldarstellungen und 1 Tabelle

(Eingegangen am 24. April 1961)

Im Gegensatz zu Adrenalin hat 1-Nor-Adrenalin („Arterenol“) als das zweite kreislaufwirksame Hormon des Nebennierenmarkes in der experimentellen Pathologie nur wenig Beachtung gefunden. Bisher durchgeführte Untersuchungen lassen erkennen, daß im Tierexperiment durch Noradrenalin in gleicher Weise wie durch Adrenalin Nekrosen und Sklerosen der Aortenmedia des Kaninchens zu erzeugen sind (FRIEDMANN, OESTER und DAVIS), daß bei länger-dauernder Anwendung Veränderungen an den kleinen Lungenarterien auftreten (GÜNTHER und SCHMIDT) und nach Gabe erhöhter Dosen Herzmuskel-schäden zur Ausbildung kommen können (MALING und HIGHMAN, SZAKACS und CANNON, GÜNTHER und SCHMIDT).

Es wird vorherrschend die Ansicht vertreten, daß diese Veränderungen in erster Linie auf die durch Noradrenalin bedingte Blutdrucksteigerung mit ihren Rückwirkungen auf das linke Herz und den Lungenkreislauf zurückzuführen sind. Geteilt sind die Meinungen nur hinsichtlich der ursächlichen Faktoren der Herzmuskelveränderungen. Sie werden von SZAKACS und CANNON im Gegensatz zu den übrigen Autoren nicht als Folge einer Koronarinsuffizienz bei Überlastung der linken Herzkammer sondern als morphologisches Substrat einer unspezifischen Myokarditis angesprochen und als unmittelbarer Noradrenalineffekt („Noradrenalinmyokarditis“) gedeutet.

Da Noradrenalin heute eine überragende Rolle in der Behandlung des peripheren Kreislaufkollapses spielt und – trotz einiger warnender Stimmen (LEGRAND, DESRUELLES, MERLEN und GERARD, LITTLER und KENDRICK, FOSS, MARSON) – auch bei Kollaps nach Myokardinfarkt, selbst wenn zuvor eine genuine Hypertonie bestand, als das Mittel der Wahl zur Hebung des Blutdruckes gilt, ist die Kenntnis derartiger im Experiment erzeugter Veränderungen, in erster Linie die der Myokardläsionen und ihrer ursächlichen Faktoren, von großer Bedeutung.

Bei unseren Versuchen, die sowohl mit abgestuften subkutanen und intravenösen Einzelinjektionen als auch mit intravenösen Dauerinfusionen unterschiedlicher Dosierung durchgeführt wurden, stand die Frage nach den ursächlichen Bedingungen der als Noradrenalinfolge beschriebenen Myokardveränderungen im Vordergrund; in Verbindung damit sollte ferner geprüft werden, ob durch Noradrenalin während eines längeren Zeitraumes wiederholt erzeugte Hypertonien zu Strukturveränderungen am arteriellen Gefäßsystem führen können. Wir haben uns dabei nicht allein auf morphologische Untersuchungen beschränkt, sondern bei den meisten Versuchen, regelmäßig bei Dauerinfusio-

*) D 29.

nen, elektrokardiographische Registrierungen vorgenommen sowie vereinzelt Blutdruckmessungen durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sollen im folgenden mitgeteilt werden.

Methodik und Bemerkungen zur Versuchsanordnung

Die Versuche wurden an 20 Kaninchen im Gewicht zwischen 1830 und 4630 g durchgeführt (K 5 bis K 24). Die Tiere waren zum überwiegenden Teil von gleicher Rasse, von gleichem Alter und unter gleichen Bedingungen im institutseigenen Tierstall aufgewachsen. Art und Zeitdauer der Noradrenalinbehandlung ist aus Tab. 1 ersichtlich. Ergänzend ist dazu folgendes zu bemerken:

Um Aufschluß über Wirkung und Verträglichkeit bei verschieden hoher Noradrenalin-dosierung zu erhalten, wurden die ersten Versuche mit intravenösen Einzelinjektionen durchgeführt. Die Dosierung schwankte zwischen 0,01 und 0,2 mg. Dabei wurde eine Konzentration von 1 : 20000 (d. h. 1 mg Noradrenalin in 20 ml physiologischer Kochsalzlösung) gewählt. Die Injektionen erfolgten im Abstand von 5–10 min. Bei K 6 wurden daneben mehrmals intravenöse Injektionen am aufgerichteten Tier im Zustand des orthostatischen Präkollapses und Kollapses durchgeführt. Von intravenösen Einzelinjektionen gingen wir zu intravenösen Infusionen über. Es wurden dabei ebenfalls unterschiedlich hohe, z. T. erheblich über der therapeutischen Dosis liegende Dosierungen gewählt. Durch Änderung der Konzentration der Infusionslösung, der Einlaufgeschwindigkeit derselben in das Gefäßsystem sowie der Infusionsdauer ließ sich die Dosierung in verschiedener Weise regulieren. Bei den meisten Infusionen betrug die Konzentration 1 : 20000, vereinzelt fanden auch Lösungen mit einer Konzentration bis zu 1 : 12000 Verwendung. Die Tropfgeschwindigkeit schwankte in weiten Grenzen, durchschnittlich zwischen 20–60 Tropfen pro Minute. Ebenso war auch die Infusionsdauer sehr verschieden; sie wurde vor allem von dem Befinden der Versuchstiere abhängig gemacht. Die Mehrzahl der Infusionen dauerte 10–20 min. Die Dauer der längsten Infusion betrug 61 min (K 6). Die infundierte Lösungsmenge schwankte zwischen 15 und 50 cm³; sehr große Flüssigkeitsmengen erhielt K 6, an dem die ersten Infusionen vorgenommen wurden (100 cm³ und 130 cm³). In Tab. 1 ist neben der Konzentration der verabreichten Lösung und der infundierten Noradrenalinmenge auch die in der Zeiteinheit infundierte Noradrenalinmenge angegeben, um Vergleiche mit den intravenösen Einzelinjektionen zu gestatten.

Nach wiederholten intravenösen Injektionen und Infusionen zeigte sich bei den meisten Tieren eine Herabsetzung der Empfindlichkeit gegenüber Noradrenalin, so daß die in der Zeiteinheit verabreichte Noradrenalinmenge gesteigert werden konnte, ohne daß sich Zeichen eines drohenden Herzversagens bemerkbar machten. Dieser offensichtliche Gewöhnungseffekt fehlte nur bei solchen Tieren, die von Anfang an mit hohen Dosen behandelt worden waren und als Folge dieser Behandlung Symptome einer Herzinsuffizienz boten.

Ausgehend von der Erfahrungstatsache, daß sich bei einzelnen Tieren trotz sorgfältigster Beobachtung tödliche Zwischenfälle durch ein plötzlich auftretendes Lungenödem während oder kurz nach Abbruch der Infusionen nicht mit Sicherheit vermeiden ließen, wurde im weiteren Versuchsverlauf die Methodik dahingehend geändert, daß, um die Tiere an die durch Noradrenalin bedingte Blutdrucksteigerung zu gewöhnen, zunächst eine Vorbehandlung mit subkutanen Injektionen zwischen 0,02 mg und 0,75 mg durchgeführt wurde. Die subkutanen Injektionen erfolgten unter die Rückenhaut. Gewebse nekrosen waren dabei nicht immer zu vermeiden.

Vor Durchführung der intravenösen Noradrenalinbehandlung wurden die Tiere stets in horizontale Rückenlage auf ein Operationsbrett aufgespannt und anschließend mittels Nadelelektroden an einen Elektrokardiographen angeschlossen. Vor Beginn der Versuche wurde von jedem Kaninchen zunächst das normale Ekg in den üblichen Extremitätenableitungen nach EINTHOVEN aufgezeichnet. Weiterhin führten wir nach fast jeder intravenösen Injektion sowie während jeder Infusion eine Ekg-Schreibung durch. Bei den ersten Versuchen fand eine HELLIGE-Direktschreibgerät sowie ein SCHWARZER-Elektrokardio-

Tier	Gewicht in g	Ver- suchs- dauer in Tg.	Injektionsbehandlung	
			s.c. (Dos. in mg)	i.v. (Dos. in mg)
K 5 ♂	1830	5	—	13 Inj. 0,025–0,2 an 3 Tg.
K 6 ♂	6430	49	—	31 Inj. 0,025–0,2 an 4 Tg.
K 7 ♀	3600	26	—	36 Inj. 0,025–0,2 an 4 Tg.
K 8 ♂	3400	($\frac{1}{4}$ Std.)	—	—
K 9 ♀	3080	5	—	9 Inj. 0,05–0,1 an 3 Tg.
K 10 ♀	2640	2	—	5 Inj. 0,06–0,125 an 2 Tg.
K 11 ♀	3000	22	41 Inj. 0,02–0,4 in 20 Tg.	2 Inj. 0,06 u. 0,08
K 12 ♂	2450	55	42 Inj. 0,02–0,25 in 20 Tg.	17 Inj. 0,01–0,125 an 4 Tg.
K 13 ♀	2920	74	40 Inj. 0,02–0,25 in 20 Tg.	9 Inj. 0,02–0,05 an 2 Tg.
K 14 ♂	3320	65	36 Inj. 0,02–0,4 in 16 Tg.	6 Inj. 0,06–0,1 an 2 Tg.
K 15 ♂	2050	30	55 Inj. 0,1 –0,4 in 30 Tg.	—
K 16 ♂	1980	27	61 Inj. 0,1 –0,3 in 27 Tg.	—
K 17 ♀	3020	28	69 Inj. 0,1 –0,4 in 27 Tg.	—
K 18 ♀	2900	56	109 Inj. 0,1 –0,75 in 55 Tg.	23 Inj. 0,05–0,1 an 3 Tg.
K 19 ♀	2710	30	75 Inj. 0,1 –0,5 in 29 Tg.	—
K 20 ♂	2200	28	21 Inj. 0,25–0,5 in 25 Tg.	34 Inj. 0,04–0,11 an 6 Tg.
K 21 ♂	2000	27	24 Inj. 0,25–0,5 in 26 Tg.	26 Inj. 0,04–0,09 an 6 Tg.
K 22 ♀	2490	21	25 Inj. 0,25–0,5 in 20 Tg.	14 Inj. 0,05–0,1 an 3 Tg.

Infusionsbehandlung	Bemerkungen
— 2 Infusionen (1 : 40000, 1 : 10000) in 8 Tg. bis zu 13 mg (1 : 10000) bei 0,21 mg/min	Tötung 38 Std. nach letzter Injektion 1 Versuch des orthostat. Kollaps mit Noradrenalin-Inj. im Präkollaps. Tötung 20 Std. nach 2. Infusion
— Infusion 1 : 5000 mit 2,0 mg bei 0,12 mg/min Infusion 1 : 8000 mit 4,37 mg bei 0,11 mg/min	Tötung 18 Std. nach letzter Injektion Tod $\frac{1}{4}$ Std. nach Infus.-Beginn im Lungenödem Tod 10 min nach Infusion (50 min nach Versuchsbeginn) im Lungenödem
— 2 Infusionen 1 : 25000 in 2 Tg. bis zu 0,48 mg bei 0,05 mg/min 4 Infusionen (1 : 35000–1 : 20000) in 14 Tg. bis zu 1,28 mg (1 : 20000) bei 0,10 mg/min	Tod nach Injektion 0,125 mg Tötung 70 Std. nach letztem Versuch
6 Infusionen (1 : 25000–1 : 12000) in 17 Tg. bis zu 3,66 mg (1 : 12000) bei 0,33 mg/min	Tötung 5 Tg. nach letzter Infusion Tod in Aufspannvorrichtung 3 Tg. nach letzter Infusion
6 Infusionen (1 : 25000–1 : 12000) in 51 Tg. bis zu 3,5 mg (1 : 12000) bei 0,35 mg/min	Tötung 5 Tg. nach letzter Infusion
4 Infusionen (1 : 20000–1 : 17000) in 7 Tg. bis zu 2,55 mg (1 : 20000) bei 0,42 mg/min	Gewichtsabnahme um 1025 g in 20 Tg. ; Tötung 13 Tg. nach letzter Infusion wegen hochgradig schlechtem Zustand
Infusion 1 : 15000 mit 5,2 mg (78 cm³ Lös.) bei 0,19 mg/min	Tod 80 min nach Infusion im Lungen- ödem
Infusion 1 : 14000 mit 1,93 mg bei 0,3 mg/min	Tod während Infusion im Lungenödem
8 Infusionen (1 : 22000–1 : 17000) in 27 Tg. bis zu 0,82 mg (1 : 17000) bei 0,23 mg/min	Tod nach letzter Infusion im Lungenödem
Infusion 1 : 20000 mit 0,35 mg bei 0,1 mg/min	Tod während Infusion im Herz- kammerflattern
5 Infusionen (1 : 22000 u. 1 : 20000) in 23 Tg. bis zu 1,5 mg (1 : 20000) bei 0,15 mg/min	Tötung wegen schwerer Atemnot 3 Std. nach letzter Infusion
4 Infusionen (1 : 20000 u. 1 : 19000) in 13 Tg. bis zu 1,58 mg (1 : 19000) bei 0,18 mg/min	Tötung 3 Tg. nach letzter Infusion
5 Infusionen (1 : 20000) in 11 Tg. bis zu 1,8 mg bei 0,18 mg/min	Tod $2\frac{1}{2}$ Std. bis 3 Std. nach letzter Infusion im Lungenödem

graph Verwendung. Diese Geräte schrieben jeweils eine Ableitung. Für die Mehrzahl der Versuche konnten wir einen Elektrokardiographen CARDIREX 24 verwenden, der eine gleichzeitige Schreibung der drei Ableitungen nach EINTHOVEN ermöglichte¹⁾.

Neben der Aufzeichnung des Ekg wurden während der Versuche Atmung und Kornealreflex kontrolliert, der Tonus der Muskulatur geprüft und die Beschaffenheit der Schleimhäute und Ohren beobachtet.

Um weiterhin auch Aufschluß über das Verhalten des Blutdruckes zu erlangen, führten wir in gesonderten Versuchen an zwei Tieren (K 23 und K 24) Blutdruckmessungen in Urethannarkose durch²⁾. Sie erfolgten in blutiger Methode mit einem Quecksilbermanometer. Dem Kaninchen wurde eine Kanüle in eine Halsschlagader eingebunden und auf diese Weise eine direkte Verbindung mit dem im Gefäß herrschenden Druck hergestellt. Dieser wurde durch ein mit physiologischer Kochsalzlösung sowie gerinnungshemmender Substanz gefülltes System auf ein Quecksilber-U-Rohr übertragen, dessen Ausschläge ein auf einem Schwimmer befestigter Schreibhebel auf der Registriertrommel aufzeichnete. Die Blutdruckmessungen wurden zunächst bei intravenösen Einzelinjektionen, später bei Infusionen durchgeführt.

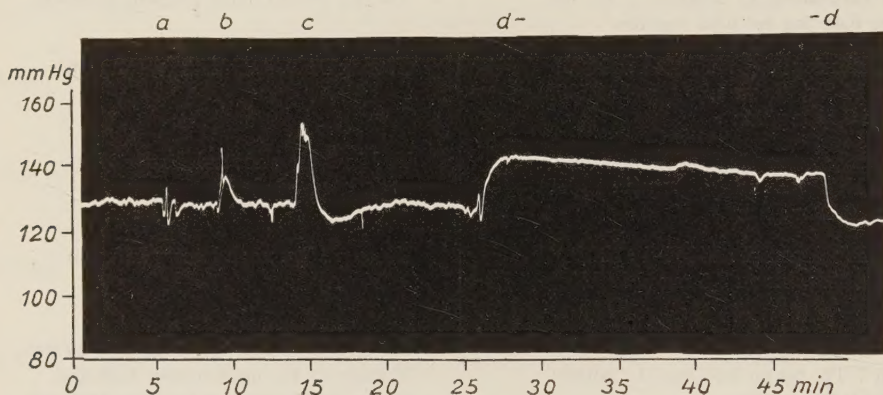


Abb. 1. Verhalten des Blutdruckes bei intravenösen Gaben von Noradrenalin (K 24), a) bei Injektion von 0,02 mg, b) von 0,04 mg, c) von 0,06 mg, d) bei Infusion einer Lösung 1 : 40 000 mit 28 Tropfen/min (= 0,035 mg/min).

Nach Abschluß der Versuche wurden die Tiere nach unterschiedlich langer Überlebenszeit (bis zu 13 Tage) durch Nackenschlag getötet und anschließend seziiert. Zur histologischen Untersuchung wurden von Herz, Lungen, Nieren und Aorta nach Fixierung in 10%igem Formalin Gefrier- und Paraffinschnitte (vom Herz mehrerer Tiere Stufenschnitte), vereinzelt auch Zelloidinschnitte mit HE und HS bzw. HE, nach VAN GIESON und mit Resorzin-fuchsin zur Darstellung der elastischen Fasern der Gefäße gefärbt.

Verhalten des Blutdruckes

Aus den Kurvenformen in Abb. 1 ist ersichtlich, daß intravenöse Einzelinjektionen von Noradrenalin zu einem steilen Blutdruckanstieg führen; die bei a, b und c aufgezeichneten Kurven lassen zudem erkennen, daß die Höhe des Blutdruckanstieges von der jeweiligen Noradrenalindosis abhängig ist und daß bei hohen Dosen die Blut-

¹⁾ Für die leihweise Überlassung eines Elektrokardiographen CARDIREX 24 sind wir der Fa. Siemens-Reiniger, Erlangen, zu großem Dank verpflichtet.

²⁾ Herrn Priv.-Doz. Dr. LEUSCHNER, Pharmakologisches Institut der Universität Erlangen, danken wir für seine Hilfe.

drucksteigerung länger auf annähernd gleicher Höhe bleibt als bei niedriger Dosierung. Die bei d während einer 20 min dauernden Infusion registrierte Kurve zeigt, daß trotz gleichbleibender Dosierung der Ausgangswert der Blutdruckerhöhung im Verlauf der Infusion nicht beibehalten wird, vielmehr eine geringgradige und – von einzelnen kleinen Schwankungen abgesehen – stetige Abnahme der Blutdruckhöhe erfolgt. Im Hinblick auf

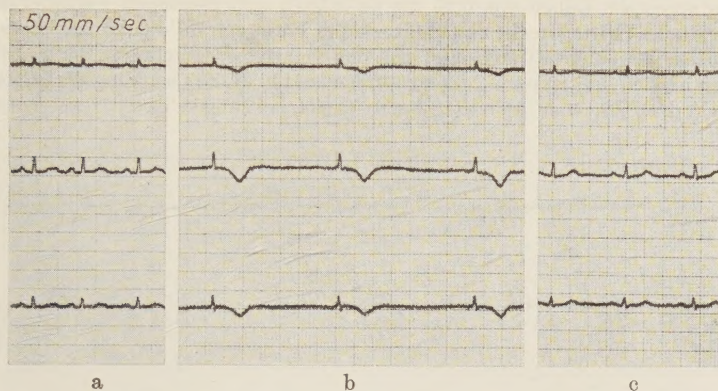


Abb. 2. ST-Senkung und negative T-Zacke in allen Ableitungen bei K 24 nach i.v. Injektion von 40 γ Noradrenalin. Ekg vor (a), 15 sec nach (b) und 65 sec nach Inj. (c).

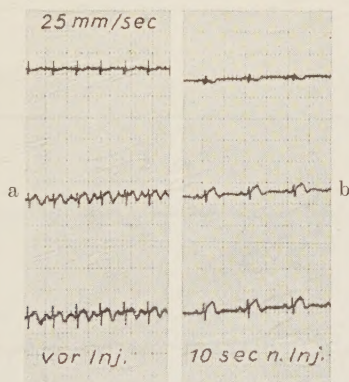


Abb. 3. Negatives T in Abl. 1 und ST-Hebung in Abl. 2 und 3 bei K 12 nach i.v. Injektion von 30 γ Noradrenalin. Ekg vor (a) und 10 sec nach Inj. (b).

den normalen Blutdruck von 130 mm Hg erscheint die durch Noradrenalin bedingte Blutdrucksteigerung trotz teilweise hoher Dosierung des Mittels mit Werten bis etwa 155 mm Hg bei den intravenösen Einzelinjektionen und bis etwa 145 mm Hg bei der intravenösen Infusion nur relativ gering; es muß jedoch berücksichtigt werden, daß die Messungen unter Urethannarkose erfolgten und die registrierten Blutdruckhöhen aus diesem Grunde nicht den wirklichen blutdrucksteigernden Noradrenalineffekt widerspiegeln dürften.

Elektrokardiographische Veränderungen

Die während der intravenösen Injektionen und Infusionen aufgezeichneten Herzstromkurven ergaben verschiedene Veränderungen. Da diese bei den einzelnen Tieren im wesentlichen gleicher Art waren und außerdem fast immer deutliche Beziehungen zur Höhe der verabreichten Noradrenalindosis erkennen ließen, sollen sie zusammenfassend beschrieben werden.

Als regelmäßige Wirkung niedrig dosierter Noradrenalingaben auf die elektrischen Vorgänge am Herzen offenbarte sich eine Bradykardie. Intravenöse Injektionen von 0,01 mg an führten stets zu einem deutlichen Absinken der Herzschlagfrequenz, eine Erscheinung, die bei höheren Dosen von 0,04 mg an meist nur noch bei beginnender oder abklingender Wirkung des Noradrenalin nachweisbar war.

Bei intravenösen Gaben von 0,03 mg an zeigten sich zusätzlich Veränderungen des Kammerendteiles (Mittelstrecke und Endzacke) in Form von *ST*-Senkungen sowie negativen *T*-Zacken. Bei einigen Tieren fand sich das negative *T* lediglich in der 1. Ableitung, bei anderen in allen drei Extremitätenableitungen (Abb. 2). Zur Senkung der Mittelstrecke und Umkehr der *T*-Zacke in Ableitung 1 gesellte sich bei einigen Tieren, insbesondere nach

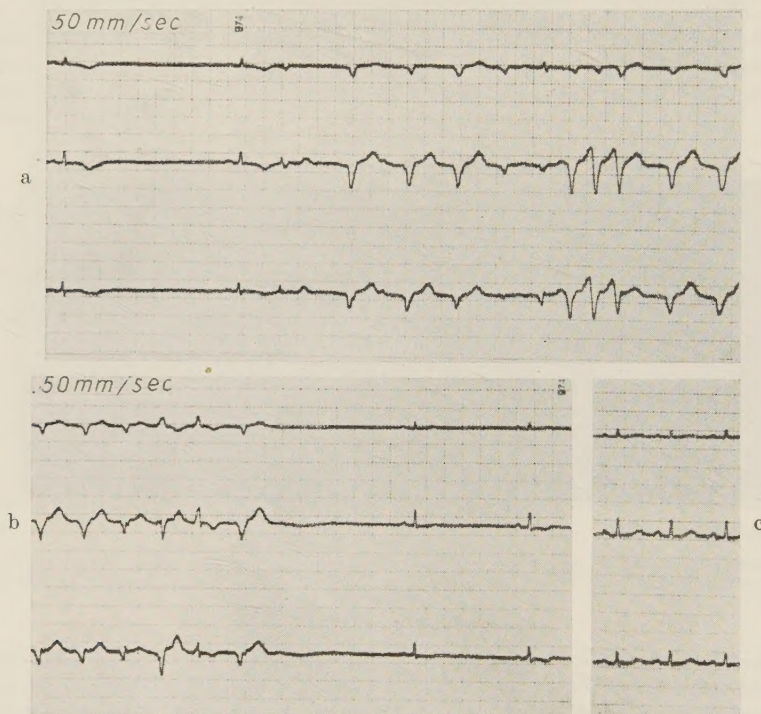


Abb. 4. Supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen bei K 24 nach i.v. Injektion von 45 γ Noradrenalin. Ekg 15 sec nach (a), 35 sec nach (b) und 3 min nach Inj. (c).

mehrfach wiederholten Injektionen oder Infusionen, gleichzeitig ein höherer Abgang der *ST*-Strecke in Ableitung 2 und 3 (Abb. 3). Bemerkenswert ist, daß Veränderungen der Kammerendzacke mit wesentlich stärkeren Senkungen der *T*-Zacke dann zur Ausbildung gelangten, wenn (K 6) Noradrenalin im orthostatischen Präkollaps injiziert wurde.

Noradrenalin Dosen von 0,04 bis 0,05 mg und höher führten in der Regel zu Reizbildungsstörungen. Es zeigten sich supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen, bei niedriger Dosierung vereinzelt, bei höherer Dosierung in salvenartigen Serien bis zur paroxysmalen polytopen Tachykardie (Abb. 4). Die zunächst und oft schon während der Injektion einsetzende Verlangsamung des vom Sinusknoten geführten Herzschlages wurde dabei nach wenigen Sekunden durch eine zumeist tachykarde, vermutlich von verschiedenen fehlortigen Reizbildungsstätten ausgehende Extrasystolie unterbrochen (Abb. 5). Nach $1\frac{1}{2}$ –2 min – je nach Noradrenalin Dosis – zeigte sich wieder ein regelrechter Sinusrhythmus, zunächst noch bradykard, nach weiteren 2–3 min wieder in ursprünglicher Frequenz.

Gleichzeitig mit dem Schwinden der Bradykardie, nicht selten auch schon eher, normalisierten sich die Veränderungen der Mittelstrecke und Endzacke. Zu entsprechenden Kurvenbildern führten auch die intravenösen Infusionen. Die zu Beginn auftretende Sinusbradykardie ging bei ausreichend hoher Dosierung in die gleichen Kurven verschiedener Reizursprünge über. Hierbei lösten sich häufig verschiedene Reizbildungszentren in rhythmischem Wechsel miteinander ab, vorwiegend bei beginnender Extrasystolie. Bei längerer

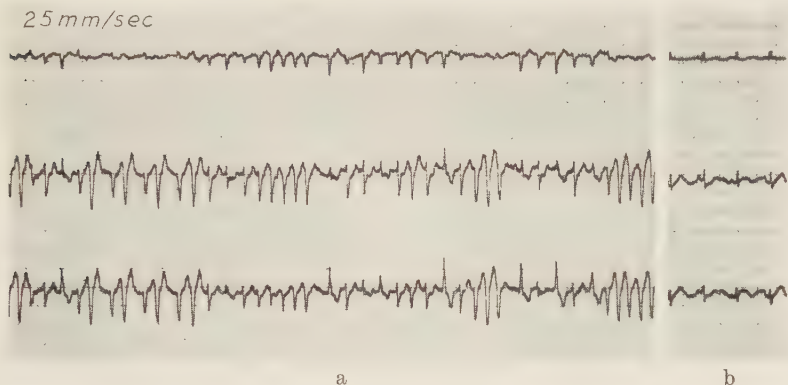


Abb. 5. Tachykardie Extrasystolie bei K 23 nach i.v. Injektion von 50 γ Noradrenalin. Ekg 10 sec nach (a) und 3 min nach Injektion (b).

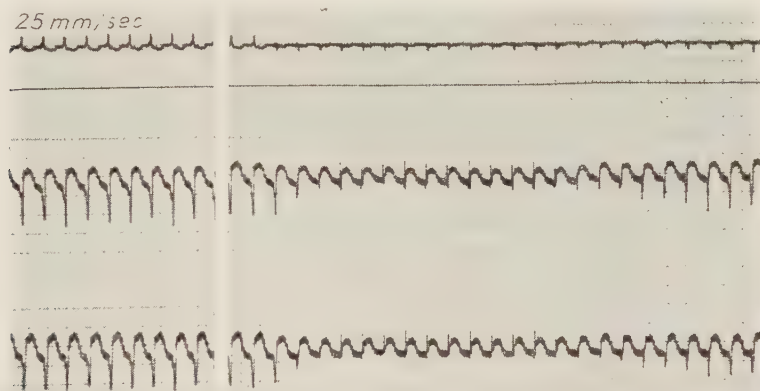


Abb. 6. Paroxysmale Tachykardie nicht eindeutig klärbaren Ursprunges bei K 15 während einer Infusion 1 : 20000.

Infusionsdauer ging dieses bunte Kurvenbild häufig in gleichförmige Kurven mit fehlortigem Reizursprung über (Abb. 6). Bei einigen Tieren, besonders bei K 6, ließ sich feststellen, daß länger dauernde oder wiederholte Infusionen seltener zu Reizbildungsstörungen führten. Trotz gleichbleibender oder sogar kontinuierlich steigender Noradrenalinverabreichung wurde die Schrittführung des Herzens wieder vom Sinusknoten übernommen. Alle diese Reizbildungsstörungen waren stets nur vorübergehender Art. Einige Minuten nach erfolgter Injektion oder Infusion verschwanden sie wieder. Bei einigen Tieren (K 10, K 19) folgte allerdings auf ventrikuläre Extrasystolen eine vielgestaltige Kammertachykardie, in der die Tiere verstarben.

Mehrfach konnte unter den heterotopen Reizbildungen das Auftreten eines Av.-Rhythmus beobachtet werden. Der abgebildete Ekg-Ausschnitt von einer Infusion bei

K 12 (Abb. 7) zeigt vorübergehend eine der Kammererregung nachfolgende *P*-Zacke. Ein derartiger Kurvenverlauf fand sich bei Infusionen mehrfach in fast regelmäßigem rhythmischen Wechsel mit einem normalen Sinusrhythmus. Bevor sich der Reizursprung wieder zum Sinusknoten verschob, rückte die *P*-Zacke zunächst in die Kammerhauptgruppe und erschien bei der folgenden noch vom Av.-Knoten ausgehenden Herzaktion vor der Kammerhauptgruppe. Das Zentrum der Reizbildung verschob sich dabei vermutlich

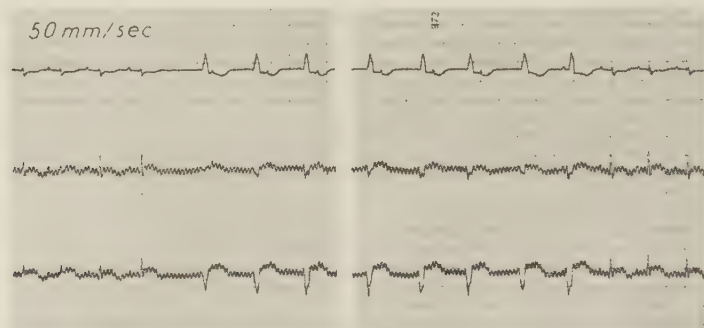


Abb. 7. Vorübergehendes Auftreten eines Av.-Rhythmus mit Wechsel des Reizbildungszentrums zwischen unterem, mittlerem und oberem Knoten bei K 12 während der letzten Infusion.

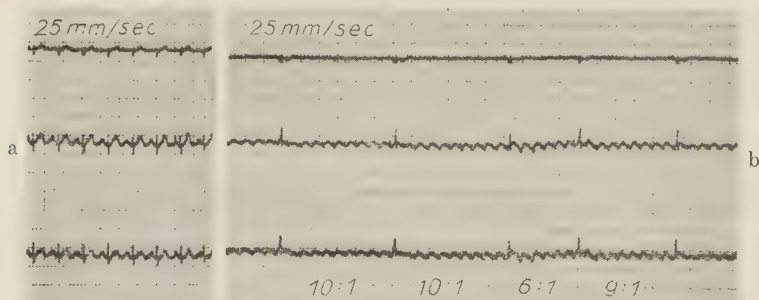


Abb. 8. Vorhof-Flattern mit wechselndem Blockierungsverhältnis nach i.v. Injektion von 80 γ Noradrenalin bei K 12 (b). Flatterfrequenz 500, Blockierungsverhältnis 10 : 1 (= Kammerfrequenz 48), 6 : 1 (= Kammerfrequenz 80) und 9 : 1 (= Kammerfrequenz 58). Normal-Ekg siehe (a).

vom unteren über den mittleren zum oberen Av.-Knotenabschnitt. Seltener zeigte sich ein anderer, offenbar ebenfalls vom oberen Knoten ausgehender Av.-Rhythmus. Es traten nach Rückbildung der beschriebenen serienartigen tachykarden Extrasystolen und Wiedererscheinen des bradykarden Sinusrhythmus negative *P*-Zacken sowie eine Verkürzung der *PQ*-Zeit in Erscheinung. Die gegenseitige Ablösung zwischen Sinusknoten und Av.-Knoten als Schrittmacher des Herzens erfolgte hier jedoch ohne auffällige Frequenz- und Rhythmusveränderung.

Weiterhin konnte bei mehreren Tieren (K 6, K 12, K 13, K 23, K 24) die Beobachtung gemacht werden, daß sowohl nach Injektionen wie auch nach Infusionen die Herzstromkurven Bilder von Vorhofflattern boten. Das Flattern zeichnete sich vorwiegend in Ableitung 2 und 3 ab. Die Blockierungsverhältnisse waren dabei sehr unterschiedlich. Sie wechselten zwischen 1 : 10 und 1 : 2 (Abb. 8).

Bei wiederholten intravenösen Infusionen mit höherer Dosierung zeigte sich bei einer Reihe von Tieren ein Kurvenbild mit erheblichen Umformungen der Mittelstrecke und des Kammerendteiles, wie sie schon kurz erwähnt wurden. Sie traten bei höheren Dosen jedoch

wesentlich deutlicher hervor, vor allem aber bildeten sie sich nicht sogleich wieder zurück. Im Gegensatz zu den Veränderungen der Mittelstrecke und des Kammerendteiles nach Injektionen von 0,03 bis 0,05 mg sowie im Gegensatz zu den Rhythmusstörungen handelte es sich um Veränderungen, die sich erst nach erfolgter Infusion besonders deutlich zeigten und auch noch bei längerer Überlebenszeit, z. T. bis zum Tode der Tiere zu beobachten waren. Sie offenbarten sich in erheblichen Senkungen der *ST*-Strecke in der einen und einem deutlich höheren Abgang der *ST*-Strecke in einer anderen Ableitung (Abb. 9). Besonders ausgeprägt ergaben sich solche Kurven nach einer der intravenösen Noradrenalinapplikation folgenden längeren Ruhepause bei K 12, K 13 und K 15.

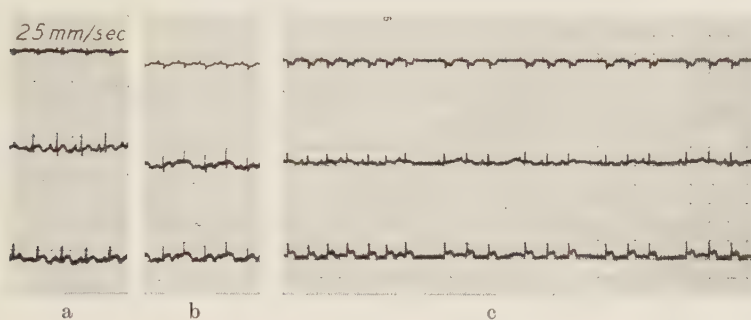


Abb. 9. Ausschnitte aus dem Ekg bei K 12 während der letzten, zu einem Myokardinfarkt führenden Infusion. Deutliche *ST*-Senkung in Abl. 1, Hebung des Kammerendteiles über die Nulllinie in Abl. 3. Ekg vor Infusion (a), am Ende der Infusion (b) und 4 min nach Infusion (c).

Histologische Befunde

K 5. 1830 g. 13 Injektionen Arterenol i.v. an 3 Tagen. Tötung 38 Std. nach letzter Injektion.

Herz: multiple kleinfleckige Fibroblastenwucherungen sowie vereinzelt kleine Gruppen verfetteter Muskelfasern, bevorzugt im Spitzenbereich und den subendokardialen Schichten der linken Kammer und des Septums. Gefäße o. B.

Aorta: keine eindeutigen Veränderungen.

K 6. 4630 g. 31 Injektionen Arterenol i.v. an 4 Tagen, die letzten am aufgerichteten Tier im Zustand des orthostatischen Präkollapses; 4 Wochen später 2 intravenöse Infusionen. Tötung 20 Std. nach letzter Infusion.

Herz: einzelne kleinfleckige Fibroblastenwucherungen und junge kollagenfaserige Narbenherdchen vorwiegend subendokardial im Bereich des linken Kammermyokards; hochgradige Muskelfaserverfettung in ausgedehnten herdförmigen Bereichen neben einzelnen Fasernekrosen, diese besonders im Myokard des linken Ventrikels; geringe ödematöse Verquellung des Interstitiums; umschriebene Kissenbildungen im Bereich der Innenhaut einzelner intramuraler Arterien.

Aorta: Verlust der Muskellagen der Media in z. T. ausgedehnten umschriebenen Bezirken.

K 7. 3600 g. 36 Injektionen Arterenol i.v. an 4 Tagen. Tötung 18 Std. nach letzter Injektion.

Herz: einzelne durch Fibroblasten ersetzte Muskelfasernekrosen und disseminiert verfettete Muskelfasern, diese subendokardial häufiger als in den übrigen Muskelschichten nachweisbar; geringe Wandverdickung der kleineren intramuralen Arterien.

Aorta: Untergang der glatten Muskulatur in ausgedehnten Bereichen der inneren und mittleren Anteile der Media.

K 8. 3400 g. Tod im Lungenödem 15 min nach Beginn der ersten intravenösen Infusion.

Herz: keine eindeutigen Veränderungen.

Aorta: nicht untersucht.

K 9. 3080 g. 9 Injektionen Arterenol i.v. an 3 Tagen; am folgenden Tag eine intravenöse Infusion. Tod 10 min nach Infusion im Lungenödem.

Herz: einzelne vorwiegend subendokardial lokalisierte lockere Fibroblastenherdchen; sonst keine eindeutigen Veränderungen.

Aorta: nicht untersucht.

K 10. 5 Injektionen Arterenol i.v. an 2 aufeinanderfolgenden Tagen. Plötzlicher Tod innerhalb weniger Sekunden kurz nach letzter Injektion von 0,125 mg.

Herz: vorwiegend in den Papillarmuskeln, gelegentlich auch in den übrigen subendokardialen Muskelschichten wiederholt nekrotische oder staubförmig verfettete Muskelfasern.

Aorta: nicht untersucht.

K 11. 3000 g. 41 Arterenolinjektionen subkutan innerhalb von 20 Tagen; 10 bzw. 11 Tage später je eine intravenöse Infusion; am folgenden Tag 2 intravenöse Injektionen. Tötung 70 Std. nach letzter Injektion.

Herz: durch Fibroblastenwucherungen zumeist weitgehend substituierter Parenchymuntergang in teilweise ausgedehnten herdförmigen Bereichen des Myokards vorwiegend der inneren und mittleren Schichten der linken Kammer; daneben vereinzelt frische Parenchymnekrosen und staubförmig verfettete Muskelfasern. Im Lumen einer kleinkalibrigen intramuralen Arterie ein hyaliner Thrombus, sonst keine eindeutigen Veränderungen der arteriellen Gefäße.

Aorta: auf den zahlreichen Querschnitten Schwund der glatten Muskelfasern in ausgedehnten Bezirken der Media, teils nur in den inneren Schichten derselben, teils auch die gesamte Breite der Media betreffend.

K 12. 2450 g. 42 Arterenolinjektionen subkutan innerhalb von 20 Tagen. 3 Wochen später zunächst innerhalb von 4 Tagen 17 Injektionen Arterenol intravenös, anschließend daran 4 intravenöse Infusionen, in einem Zeitraum von 14 Tagen. Tötung 5 Tage nach letzter Infusion.

Herz (Stufenschnitte durch das Organ): ausgedehnter, teilweise transmuraler, von einem Fibroblastenwall umgebener Infarkt im spitzennahen Abschnitt des Kammerseptums und der linken Kammervorderwand; innerhalb des Infarktes eine stark erweiterte, z. T. wandnekrotische thrombosierte Arterie; außerhalb des Infarktes im Kammerseptum eine in Richtung Infarktgebiet verlaufende größere intramurale Arterie mit ausgeprägten, die Lichtung teilweise erheblich einengenden Polsterbildungen; ähnliche kissenartige Intimaverdickungen auch an einzelnen kleineren intramuralen Arterien der Kammerwand des linken Ventrikels; große subepikardial verlaufende Arterien sowie Arterien des rechten Ventrikels ohne eindeutige Veränderungen; in der Muskulatur beider Ventrikel ferner disseminiert durch Fibroblasten oder kleine Narben substituierte elektive Parenchymnekrosen, besonders subendokardial im linken Ventrikel.

Aorta: herdförmige Mediaverkalkungen in den thorakalen Abschnitten.

K 13. 2920 g. 40 Arterenolinjektionen subkutan innerhalb von 20 Tagen; danach intravenöse Arterenolbehandlung mit 9 Injektionen und 6, innerhalb von 17 Tagen durchgeführten Infusionen. Tod in Aufspannvorrichtung 3 Tage nach letzter Infusion.

Herz (Stufenschnitte durch das Organ): einzelne größere, z. T. noch zellreiche Schwielenherde in den Papillarmuskeln und inneren Muskelschichten der linken Kammerwand; zwischen diesen Schwielen ein kleiner frischer Infarkt sowie disseminiert verkalkte nekrotische Muskelfasern; ferner immer wieder kleinfleckige Schwielen, die teilweise als schwierige Verdickungen des Interstitiums imponieren; geringe Wandverdickung kleiner intramuraler Arterien.

Aorta: herdförmige, z. T. ausgedehnte Mediaverkalkungen in den thorakalen Abschnitten.

K 14. 3320 g. 36 subkutane Arterenolinjektionen innerhalb von 16 Tagen; anschließend während einer Zeit von 7 Wochen 6 intravenöse Injektionen und 6 intravenöse Infusionen. Tötung 5 Tage nach letzter Infusion.

Herz: außer einzelnen jungen Muskelnarben in den Papillarmuskeln der linken Kammer keine eindeutigen Myokardveränderungen; an den kleinen intramuralen Arterien wiederholt deutliche Wandverdickungen; an einer etwas größeren intramuralen Arterie ein flaches Innenhautpolster.

Aorta: einzelne kleinfleckige Bindegewebsnarben in der Media des thorakalen Bereiches.

K 15. Gewicht 2050 g, stetige Gewichtsabnahme bis auf 1025 g am Ende des 5 Wochen dauernden Versuches. Zunächst subkutane Arterienolbehandlung mit insgesamt 55 Injektionen innerhalb von 30 Tagen; im letzten Drittel dieser Zeit zusätzlich 4 intravenöse Infusionen innerhalb einer Woche. Tötung 13 Tage nach letzter Infusion.

Herz: einzelne kleine Muskelschwielen und zahlreiche kalkinkrustierte Muskelfasernekrosen in kleinherdförmigen Abschnitten; einzelne wandverdickte kleine intramurale Arterien.

Aorta: herdförmige Mediaverkalkungen vorwiegend in den inneren Muskelschichten.

K 16. 1980 g. Nach subkutaner, sich über 26 Tage erstreckender Arterienolbehandlung (61 Injektionen) eine intravenöse Infusion. Tod 80 min nach Infusion im Lungenödem.

Herz: keine eindeutigen Veränderungen.

Aorta: nicht untersucht.

K 17. 3020 g. Subkutane Arterienolbehandlung über 27 Tage mit 69 Injektionen. Am folgenden Tag während der ersten intravenösen Infusion Tod im Lungenödem.

Herz: einzelne kleine Muskelschwielen, sonst keine eindeutigen Veränderungen.

Aorta: vereinzelt kleine Mediaverkalkungszonen sowie einige größere Medianarben im thorakalen Teil.

K 18. 2810 g. Subkutane Arterienolbehandlung über 55 Tage mit 109 Injektionen. Während dieser Zeit zusätzlich 23 intravenöse Injektionen an 3 Tagen sowie 8 intravenöse Infusionen. Tod nach letzter Infusion im Lungenödem.

Herz: häufig kleine, vereinzelt auch größere, zumeist jüngere Muskelschwielen sowie zahlreiche frischere, durch Fibroblastenwucherungen ersetzte Parenchymnekrosen; an den kleinen, gelegentlich auch an den größeren intramuralen Arterien ausgeprägte, z. T. kissenartige Wandverdickungen mit teilweise erheblicher Lumeneinengung.

Aorta: umschriebene Verkalkungszonen der Media in den thorakalen Abschnitten (makroskopisch thorakal multiple flache, z. T. kalkharte Wandaussackungen).

K 19. 2710 g. Subkutane Arterienolbehandlung über 29 Tage mit 75 Injektionen. 2 Tage später während der ersten intravenösen Infusion Tod im Herzkammerflattern.

Herz: außer einzelnen kleinen Muskelschwielen in den inneren Muskelschichten der linken Kammer keine eindeutigen Veränderungen.

Aorta: nicht untersucht.

K 20. 2200 g. Subkutane Arterienolbehandlung mit 21 Injektionen in 25 Tagen; während dieser Zeit zusätzlich 34 intravenöse Injektionen an 6 Tagen sowie 5 intravenöse Infusionen. Tötung 3 Std. nach letzter Infusion wegen schwerer Atemnot.

Herz: zahlreiche kleine, zumeist junge Muskelschwielen sowie vereinzelt durch Fibroblasten substituierte Parenchymnekrosen vorwiegend subendokardial in der Muskulatur des linken Ventrikels; einzelne kleine intramurale Arterien geringgradig wandverdickt.

Aorta: bis auf einzelne kleine bindegewebige Medianarben keine eindeutigen Veränderungen.

K 21. 1950 g. Subkutane Arterienolbehandlung mit 24 Injektionen in 26 Tagen; während dieser Zeit weiterhin 26 intravenöse Injektionen an 6 Tagen sowie 4 intravenöse Infusionen. Tötung 3 Tage nach letzter Infusion.

Herz: zahlreiche kleine Muskelschwielen und einzelne Fibroblastenherdchen an Stelle untergegangener Muskelfasern, vorwiegend subendokardial im Myokard der linken Kammer; an den kleinen intramuralen Arterien vereinzelt lumenstenosierende Wandverdickungen.

Aorta: herdförmige Mediaverkalkungen vorwiegend in den thorakalen Abschnitten.

K 22. 2490 g. Subkutane Arterienolbehandlung mit 25 Injektionen in 20 Tagen; während dieser Zeit zusätzlich 14 intravenöse Injektionen an 3 Tagen sowie 5 intravenöse Infusionen. Tod 3 Std. nach letzter Infusion im Lungenödem.

Herz: vorwiegend in den inneren Muskelschichten zahlreiche frische Muskelfasernekrosen, z. T. in größeren herdförmigen Bereichen; daneben vereinzelt durch Fibroblasten oder Schwielenewebe ersetzte Parenchymnekrosen; an einzelnen kleinen intramuralen Arterien deutliche Wandverdickungen.

Aorta: Verlust der Muskellagen in einzelnen schmalen Arealen der mittleren thorakalen Mediaschichten (makroskopisch bis linsengroße, flache Wandaussackungen im thorakalen Abschnitt).

Besprechung der elektrokardiographischen Befunde

Die elektrokardiographischen Befunde weisen darauf hin, daß *im Verlauf* intravenöser Injektionen und Infusionen erhöhter Noradrenalin Dosen bei Kaninchen verschiedenartige Veränderungen der Herzstromkurven auftreten können. Sie lassen sich in 3 Gruppen zusammenfassen:

1. Veränderungen der Frequenz im Sinne einer Bradykardie,
2. Veränderungen des Kammerendteiles,
3. Rhythmusstörungen vorwiegend in Form von Reizbildungsstörungen.

Bemerkenswert ist, daß diese Veränderungen nicht regellos in Erscheinung traten, sondern deutliche Beziehungen zur Höhe der verabreichten Noradrenalin Dosen erkennen ließen. Es zeigte sich, daß bei intravenösen Injektionen bis zu 0,03 mg immer nur Frequenzänderungen im Sinne der Bradykardie auftraten, bei Dosen von 0,03 mg an zur Bradykardie Veränderungen des Kammerendteiles hinzukamen, schließlich bei noch höheren Dosen von 0,04 bis 0,05 mg an das Kurvenbild zunehmend von Rhythmusstörungen, insbesondere Reizbildungsstörungen beherrscht wurde.

Die Bradykardie ist eine allgemein bekannte Erscheinung im Gefolge von Noradrenalinapplikationen. Sie wird als eine an den Pressorezeptoren im Sinus carotis und den großen herznahen Gefäßen ausgelöste vagalreflektorische Hemmung der Herztätigkeit angesehen (VON EULER).

Nach Untersuchungen am Carotis-Schlingen-Hund soll diese weniger auf die durch Noradrenalin bewirkte Blutdruckerhöhung zurückzuführen als vielmehr Folge einer durch Noradrenalin gesteigerten Empfindlichkeit des Carotis-Sinus-Reflexes sein (SCHRÖDER und ANSCHÜTZ).

Im Gegensatz zur Bradykardie sind die Veränderungen des Kammerendteiles, die sich als Senkungen der Mittelstrecke *ST* sowie in Form von negativen *T*-Zacken offenbaren, als Ausdruck eines O_2 -Mangels im Herzmuskel zu werten, hervorgerufen durch ein Mißverhältnis zwischen Blutangebot und Blutbedarf infolge der durch die blutdrucksteigernde Noradrenalinwirkung bedingten erhöhten Arbeitsleistung des Herzmuskels, insbesondere des linken Ventrikels. Darauf weisen vor allem die Untersuchungen von BÜCHNER und Mitarb. hin, die bei O_2 -Mangel der Herzmuskulatur unter verschiedenen experimentellen Bedingungen (Anstrengung durch Laufen bis zur Erschöpfung bei z. T. anämierten Kaninchen, verschiedene Kollapsformen) die genannten Umformungen des Kammerendteiles im Ekg nachweisen und durch vergleichende histologische Untersuchungen gleichzeitig feststellen konnten, daß sie vorwiegend auf einem O_2 -Mangel im Bereich der subendokardialen Myokardabschnitte basieren

(BÜCHNER, MEESEN, TATERKA). Sie werden daher auch als Ekg-Veränderungen vom Typ des Innenschichtschadens bezeichnet. Die von uns erhobenen histologischen Befunde decken sich mit diesen Ergebnissen. Die bei fast allen Versuchstieren festgestellten Muskelfasernekrosen waren in den subendokardialen Zonen des Myokards bevorzugt lokalisiert. Damit sind die geschilderten elektrokardiographischen Veränderungen des Kammerendteiles bei experimentellem Hochdruck durch Noradrenalin ebenfalls als Veränderungen vom Typ des Innenschichtschadens aufzufassen.

Für die in der 3. Gruppe an erster Stelle rangierenden Reizbildungsstörungen – ventrikuläre und supraventrikuläre, meist in Serien als polytope paroxysmale Tachykardie auftretende Extrasystolen, Vorhofflattern und vielgestaltige Kammertachykardie – ist wahrscheinlich eine pathologische Steigerung der Reizbildungsfähigkeit untergeordneter sekundärer und tertiärer Zentren als Folge einer direkten Noradrenalinwirkung verantwortlich zu machen. Sie sind gelegentlich auch bei Menschen während einer Noradrenalinbehandlung beobachtet worden (LEGRAND und Mitarb., MILLER und Mitarb., LEIBETSEDER). Nach LEIBETSEDER stellen sie eine Parallele zur Sensibilitätserhöhung der Pressorezeptoren durch Noradrenalin dar. Im Hinblick auf die Untersuchungen von MEVES, wonach Noradrenalin auf die kleinen Lungengefäße konstriktorisch wirkt, ist aber auch in Erwägung zu ziehen, daß zumindest für das Vorhofflattern eine Drucksteigerung im rechten Vorhof auf der Basis einer pulmonalen Hypertonie als Ursache der erhöhten Reizbildungsfähigkeit in Frage kommt.

Neben diesen, bei abklingender Noradrenalinwirkung stets schnell sich zurückbildenden Umformungen der Herzstromkurve sind weiterhin elektrokardiographische Veränderungen bemerkenswert, die *nach den jeweiligen Versuchen* noch längere Zeit, z. T. bis zur Tötung der Tiere nachweisbar waren. Es handelt sich um Umformungen, wie sie in der Regel durch Nekrosen umschriebener Myokardbezirke bedingt sind und das Stadium des frischen Herzinfarktes kennzeichnen:

1. Hebung des gesamten Kammerendteiles über die Nulllinie im Sinne der monophasischen Deformierung.
2. Entwicklung einer spitznegativen *T*-Zacke.

Von den insgesamt 3 Tieren, bei denen diese Veränderungen besonders ausgeprägt waren (K 12, K 13, K 15), zeigten nur die beiden Kaninchen 12 und 13 bei der histologischen Untersuchung einen Myokardinfarkt. K 12 einen ausgedehnten Infarkt im Spitzenbereich der linken Kammer einschließlich des Kammerseptums, K 13 eine kleine, inmitten zahlreicher Muskelfasernekrosen gelegene Infarktzone. Nach dem Ekg boten beide Tiere mit der *ST*-Senkung und der negativen *T*-Zacke in Ableitung 1 sowie der Hebung der Mittelstrecke in Ableitung 2 und 3 ein dem Hinterwandinfarkt ähnliches Bild. Bei K 15, bei dem sich kein Infarkt nachweisen ließ, erinnerte das Ekg mit dem erhöhten Abgang von *ST* in Ableitung 1 und einer angedeuteten *ST*-Senkung in Ableitung 2 und 3 an das Bild eines Vorderwandinfarktes. Da bei diesem Tier sowohl Lungenveränderungen im Sinne einer chronischen Stauungslunge als auch hochgradige Stauungserscheinungen an Leber und Nieren auf eine schwere Belastung des rechten Herzens hinweisen, ist daran zu denken, daß ähnlich wie beim Histaminkollaps des Kaninchens (TATERKA) eine rechtsbetonte Koronarinsuffizienz Ursache dieser Ekg-Veränderungen gewesen ist, zumal Kurven des

gleichen Infarkttyps vorübergehend auch bei einigen anderen Tieren mit chronischer Lungenstauung nachweisbar waren (K 11, K 21).

Besprechung der histologischen Befunde

1. Veränderungen des Myokards

Als regelmäßiger Befund ergab sich ein Muskelfaseruntergang auf der Basis elektiver Parenchymnekrosen (Abb. 10). Er war lediglich bei 2 Tieren nicht zu konstatieren (K 8 und 16). Seine Intensität stand in deutlicher Beziehung zur Art und Häufigkeit der Noradrenalinverabreichung. Am zahl-

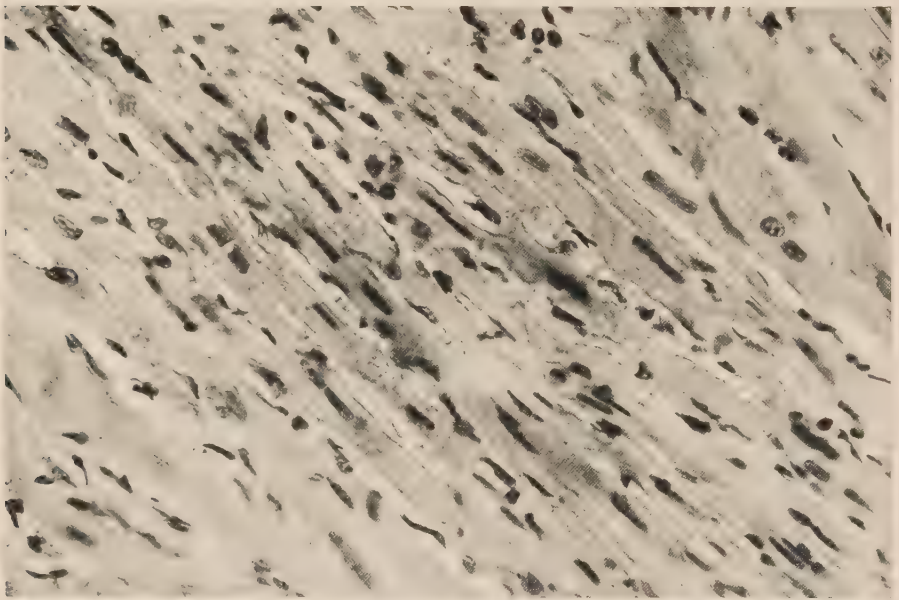


Abb. 10. Nekrotische Herzmuskelfasern mit noch sichtbaren pyknotischen Kernen. K 22. Paraffin, HE.

reichsten fanden sich Parenchymnekrosen bei den Tieren, denen Noradrenalin i.v. injiziert oder infundiert worden war, sie ließen sich aber auch bei Tieren nachweisen, die nur subkutane Injektionen erhielten (K 17). Je mehr Injektionen oder Infusionen dem Tod vorausgegangen waren, desto häufiger zeigten sich Organisationsprodukte untergegangener Muskelfasern, entweder in Form herdförmiger Ersatzwucherungen von Fibroblasten (Abb. 11) oder in Form von Muskelnarben (Abb. 12). Bei K 15 waren derartige Organisationsvorgänge nur in geringem Grade vorhanden, hier standen Verkalkungen der nekrotischen Muskelfasern ganz im Vordergrund (Abb. 13).

Frische Muskelfasernekrosen oder Muskelfaserverfettungen (Abb. 14) ließen sich nur dann nachweisen, wenn die letzte Injektion oder Infusion mindestens 3 Std. überlebt wurde. Überwiegend beschränkte sich der Parenchymuntergang auf einzelne oder kleine Gruppen von Muskelfasern, bei einigen Tieren waren jedoch auch größere, z. T. ausgedehntere Areale spezifischen Parenchyms be-



Abb. 11. Ausgedehnte Fibroblastenwucherungen an Stelle untergegangener Herzmuskelfasern. K 11. Paraffin, H.E.

troffen. Lokalisatorisch zeigte sich eine eindeutige Bevorzugung der Papillarmuskeln und subendokardialen Muskelschichten sowie des Spitzenbereiches der linken Kammer einschließlich des Kammerseptums.

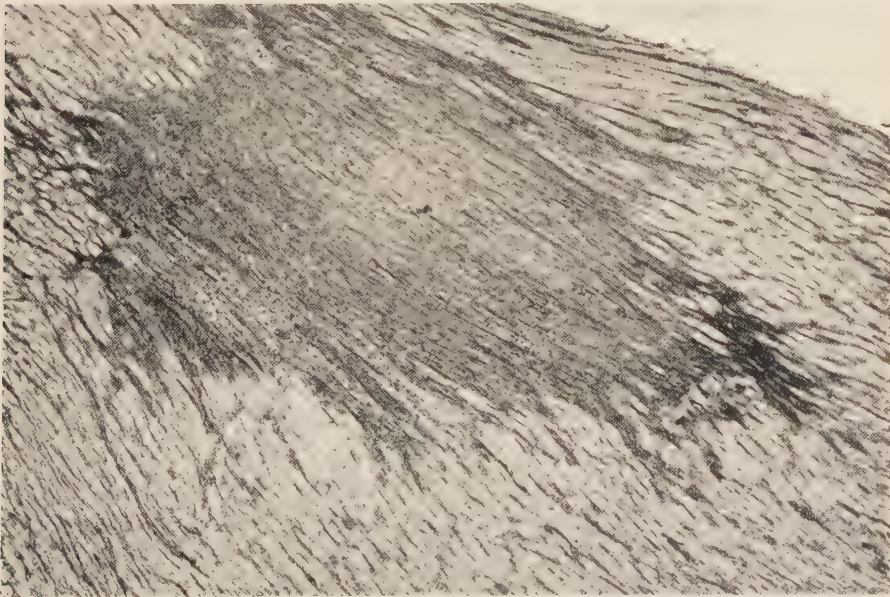


Abb. 12. Muskelnarbe in einem Papillarmuskel des linken Ventrikels. K 13. Paraffin, VAN GIESON.



Abb. 13. Verkalkte Fasernekrosen im Myokard des linken Ventrikels. K 15. Paraffin, HE.

Auf die ursächlichen Faktoren der elektiven Parenchymnekrosen wurde bereits bei der Erörterung der elektrokardiographischen Befunde eingegangen. Es wurde darauf hingewiesen, daß die Veränderungen des Kammerendteiles in



Abb. 14. Kleine Gruppen staubförmig verfetteter Herzmuskelfasern. K 6. Gefrierschnitt, HS.

Form der *ST*-Senkungen und negativen *T*-Zacken, wie sie bei Noradrenalin-dosen von 0,03 mg an nahezu regelmäßig zu beobachten waren, als typische Kurvenumformungen eines auf einem Mißverhältnis zwischen Blutangebot und Blutbedarf beruhenden O_2 -Defizites des Myokards, insbesondere seiner sub-endokardialen Abschnitte anzusehen sind (BÜCHNER). In Übereinstimmung mit diesen Veränderungen ließen die Muskelfasernekrosen eine mehr oder minder

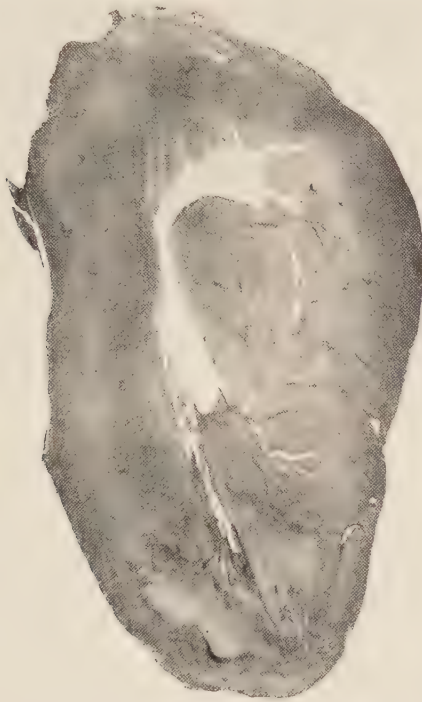


Abb. 15. 5 Tage alter Myokardinfarkt im Spitzenbereich des linken Ventrikels (Kammerwand des rechten Ventrikels abgetragen). K 12. Zelloidin, HE.

deutlich bevorzugte Lokalisation in den subendokardialen Bereichen des Myokards erkennen. Sie können daher zweifellos nur als Auswirkungen einer Koronarinsuffizienz bei stark erhöhter Arbeitsleistung der Herzmuskulatur infolge des durch Noradrenalin bedingten Bluthochdruckes gedeutet werden.

Neben der Koronarinsuffizienz infolge überhöhter Arbeitsleistung des Herzens muß aber noch ein anderer Faktor berücksichtigt werden. MEESEN hat gezeigt, daß durch einmalige intravenöse Injektionen großer Kochsalzmengen (bis zu 60 cm³ innerhalb von 15 min) bei Kaninchen gleichfalls Muskelfasernekrosen zu erzeugen sind und daß dafür eine durch die Blutverwässerung und die Auffüllung des Gefäßsystems mit Flüssigkeit bedingte koronare Hypoxämie anzuschuldigen ist. Beim Großteil unserer Versuche lagen die Mengen der infundierten Lösungen mit durchschnittlich 20–40 cm³ innerhalb von 10 bis 20 min nicht so hoch wie bei den Versuchen von MEESEN; es wurden gelegent-



Abb. 16. Kleine frische Infarktzone im Myokard des linken Ventrikels neben lockeren Fibroblastenherdchen und verkalkten Fasernekrosen. K 13. Paraffin, HE.

lich aber auch größere Mengen – bis zu 60 cm³ in gleicher Zeit – infundiert. Es ist daher wahrscheinlich, daß zumindest bei diesen Tieren, ferner auch bei den

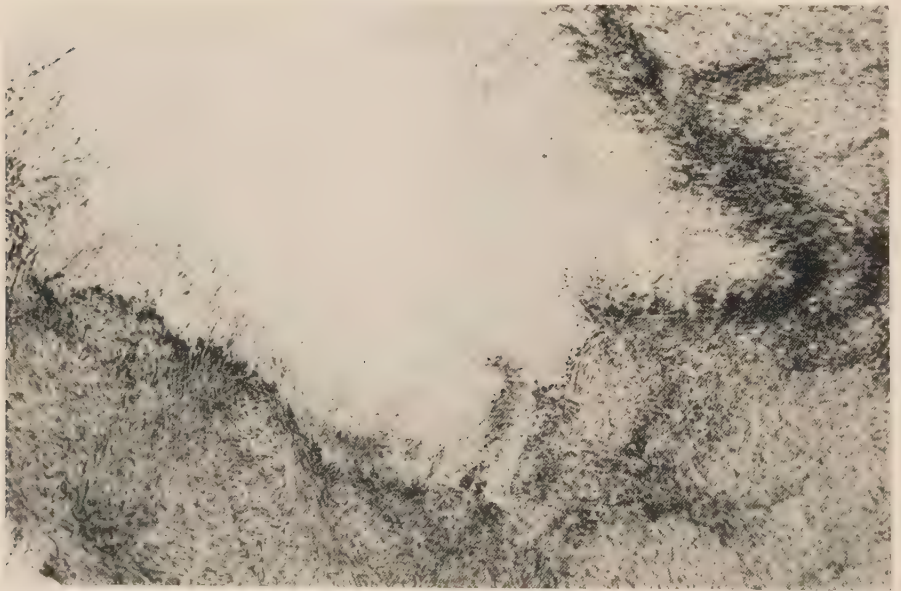


Abb. 17. Ausschnitt des Infarktes bei K 12: kernlose, von einem Fibroblastenwall umgebene Nekrosezone. Zelloidin, HE.

Tieren mit rasch wiederholten Infusionen ein durch die damit verbundene Blutverwässerung und Auffüllung des Gefäßsystems bedingter koronarer O_2 -Mangel von Bedeutung war.

Außer den elektiven Parenchymnekrosen waren bei 2 Tieren (K 12 und 13) Myokardinfarkte zur Ausbildung gekommen. Bei K 12 handelte es sich um einen schon makroskopisch erkennbaren transmuralen Infarkt im Spitzenbereich der linken Kammerwand und des Kammerseptums (Abb. 15), bei K 13 um eine erst bei der histologischen Untersuchung entdeckte, subendokardial in der Nachbarschaft unterschiedlich alter Einzelfasernekrosen gelegene kleine Infarktzone (Abb. 16). Während sich, wie schon erörtert, aus dem Ekg bei beiden Tieren Anhaltspunkte für die Existenz der Infarkte ergaben, ließ das Verhalten der Tiere nur bei K 12 auf einen Infarkt schließen; es bot unmittelbar nach der letzten Noradrenalininfusion mehrere Stunden lang ein schweres kollapsartiges Krankheitsbild mit Tachykardie, schneller oberflächlicher Atmung und zyanotischer Verfärbung der Ohren und sichtbaren Schleimhäute. Histologisch offenbarten sich die Infarkte als kompakte, bei K 12 bereits von einer schmalen Zone eines locker gefügten Fibroblastenwalles umgebene Nekrosezonen (Abb. 17).

Im Gegensatz zu den elektiven Parenchymnekrosen sind die Ursachen dieser Infarkte weniger sicher zu ergründen. Ihre erstmalige elektrokardiographische Registrierung kurze Zeit nach der jeweiligen letzten Noradrenalininfusion macht es sehr wahrscheinlich, daß eine Koronarinsuffizienz als Folge der durch die Noradrenalinhypertonie bedingten Herzüberlastung eine wesentliche Rolle gespielt haben muß. Inwieweit daneben noch Stenosen der Koronargefäße beteiligt waren, ist schwer zu beurteilen. Ein totaler Koronarverschluß ließ sich bei der systematischen Untersuchung des Koronargefäßsystems der beiden Infarkttiere nicht nachweisen, dürfte also ausscheiden. Andererseits waren jedoch bei beiden Tieren, insbesondere bei K 12, kissenartige, an Sperrvorrichtungen (ZINCK) bevorzugt lokalisierte Wandverdickungen festzustellen. Welche Bedeutung diesen auch bei anderen Versuchstieren vorhandenen Veränderungen der intramuralen Koronararterienzweige beizumessen ist, kann vorerst nicht entschieden werden. Weitere Untersuchungen sind zur Klärung dieser Frage notwendig.

Zur Frage der Myokardläsionen ist abschließend zu bemerken, daß Veränderungen im Sinn einer unspezifischen interstitiellen Myokarditis („Noradrenalinmyocarditis“ nach SZAKACS und CANNON) bei keinem unserer Versuchstiere nachzuweisen waren. Es ist allerdings nicht zu leugnen, daß die Myokardschäden mitunter an das Bild einer interstitiellen Myokarditis erinnern können, besonders dann, wenn disseminierte Parenchymnekrosen im Stadium des Fibroblastenersatzes in größerer Zahl angetroffen werden und wenn, was gelegentlich zu beobachten ist, im Bereich der Fibroblastenherde Leukozyten – meist eosinophile Leukozyten – eingestreut sind. Offenbar hat es sich auch bei den von SZAKACS und CANNON beobachteten Myokardveränderungen, die als „Muskelfaseralterationen und zellige Reaktionen des Interstitiums“ beschrieben werden, um solche Ersatzwucherungen von Fibroblasten gehandelt. Die histologischen Befunde in Verbindung mit den elektrokardiographischen Veränderungen bei unseren Versuchstieren weisen jedoch eindeutig darauf hin, daß diese Myokardläsionen nicht als morphologisches Substrat einer interstitiellen Myokarditis aufgefaßt werden können, daß sie vielmehr auf eine

Koronarinsuffizienz bei Überlastung des Herzens als Folge der durch Noradrenalin bedingten Hypertonie im großen Kreislauf zurückzuführen sind.

2. Veränderungen der Aorta

In 4 von insgesamt 13 histologisch untersuchten Aorten fanden sich im thorakalen Abschnitt lokalisierte, teilweise ausgedehnte Medianekrosen (Abb. 18) mit völligem Kernschwund und Untergang der glatten Muskelfasern,

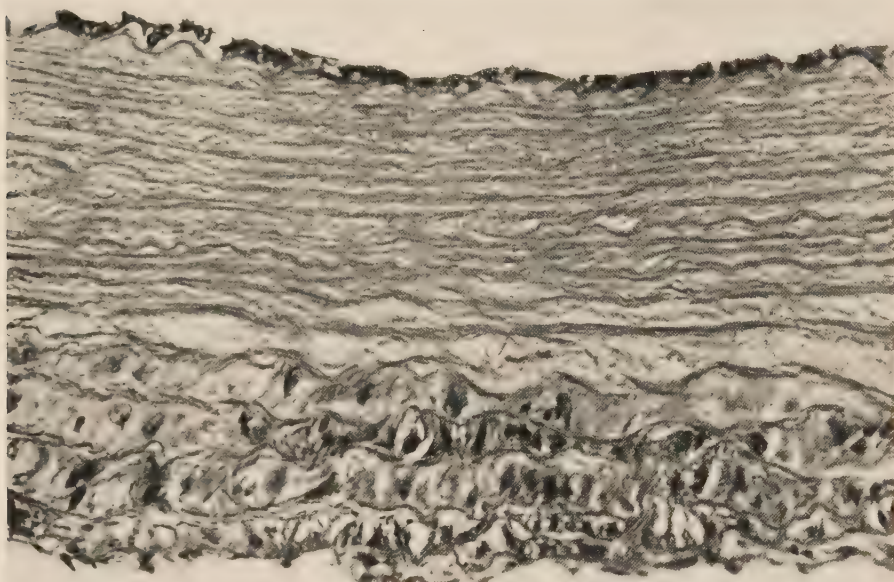


Abb. 18. Medianekrose mit Untergang der glatten Muskulatur und Kollaps des elastischen Fasergerüsts in der inneren und mittleren Schicht der thorakalen Aorta. K 11. Paraffin, HE.

während an dem kollabierten elastischen Fasergerüst eindeutige Veränderungen nicht zu erkennen waren. Die Nekrosen waren bevorzugt in den inneren und mittleren Mediaschichten lokalisiert. Makroskopisch waren sie bei einem Tier mit kleinen flachen Wandaussackungen vergesellschaftet. Bei 3 weiteren Tieren ließen sich – offenbar als Folge dieser Nekrosen entstandene – Bindegewebsnarben in der Media nachweisen. Ferner konnten sechsmal ausgeprägte Mediaverkalkungen registriert werden. Veränderungen der Intima waren bei keinem der Kaninchen nachzuweisen.

Während die Mediaverkalkungen der spontanen Aortensklerose des Kaninchens zuzurechnen sind, müssen die bei 4 Tieren festgestellten Medianekrosen und wahrscheinlich auch die bei 3 Tieren nachweisbaren Bindegewebsnarben der Media als im Gefolge der Noradrenalinhypertonie aufgetretene Schäden angesehen werden. Sie sind den in zahlreichen Experimenten durch Adrenalinvergiftung erzeugten sowie den nach orthostatischem Kollaps des Kaninchens (LOPES DE FARIA) festgestellten Nekrosen der Aortenmedia gleichzusetzen und wie diese auf eine durch Oligämie und Ischämie bedingte Ernährungsstörung der Gefäßwand, in erster Linie wohl auf eine Hypoxie derselben zurückzuführen.

Dabei ist einerseits eine auf der Noradrenalinwirkung beruhende vasokonstriktorische Sperre der Vasa vasorum in Rechnung zu setzen. Andererseits wird man in Anlehnung an HUEPER und ROTTER daran denken müssen, daß auch gesteigerte Gefäßwandspannungen auf der Basis einer durch die Noradrenalinhypertonie bedingten Belastung der inneren Aortenoberfläche zu Unterbrechungen des Saftstromes und auf diesem Wege zu Ernährungsstörungen der Gefäßwand geführt haben. Für einen solchen Mechanismus könnten die Fälle sprechen, bei denen nur die inneren Mediaschichten von der Nekrose betroffen waren (s. Abb. 18).

Inwieweit die Mediaverkalkungen, die als charakteristisches morphologisches Substrat der nach LOPES DE FARIA ziemlich häufigen spontanen Aortensklerose des Kaninchens gelten, als den durch die Noradrenalinbehandlung gesetzten Medianekrosen nachfolgende Veränderungen aufgefaßt werden können, ist schwer zu entscheiden. Die übereinstimmende Lokalisation der Nekrosen und Verkalkungen in der thorakalen Media könnte daran denken lassen, daß diese zumindest bei den Tieren mit längerer Versuchsdauer aus frühzeitig, d. h. zu Beginn der Noradrenalinapplikation aufgetretenen Nekrosen hervorgegangen sind. Ein sicherer Hinweis ist diese lokalisatorische Übereinstimmung jedoch nicht, da auch bei der spontanen Aortensklerose die Aorta thoracica bevorzugter Sitz der Verkalkungsprozesse sein soll (LOPES DE FARIA). Aus diesem Grunde wird man diese zum überwiegenden Teil, wenn nicht sogar gänzlich der spontanen Aortensklerose des Kaninchens zuzurechnen haben.

Zusammenfassung

1. Bei 18 Kaninchen wurden während wiederholter, sich z. T. über mehrere Wochen erstreckender Noradrenalinbehandlung mit subkutanen und intravenösen Injektionen sowie intravenösen Infusionen unterschiedlicher Dosierung elektrokardiographische Untersuchungen durchgeführt und Herz und Aorta nach Tötung der Tiere histologisch untersucht.
2. Alle Versuchstiere zeigten im Ekg bei intravenösen Injektionen von 0,03 mg an Veränderungen des Kammerendteiles in Form von *ST*-Senkungen und negativen *T*-Zacken. Bei höheren Dosen gingen diese Veränderungen fast immer in Rhythmusstörungen, vorwiegend Reizbildungsstörungen über.
3. Die histologische Untersuchung des Herzens ergab bei fast allen Tieren das Vorliegen elektiver Parenchymnekrosen bzw. ihrer Organisationsprodukte. Sie waren in den inneren Schichten der linken Herzkammer bevorzugt lokalisiert und sind in Verbindung mit den für einen Innenschichtschaden typischen Umformungen des Kammerendteiles im Ekg als Auswirkungen einer Koronarinsuffizienz bei stark erhöhter Arbeitsleistung des Herzens infolge der durch Noradrenalin bedingten Hypertonie zu deuten.
4. Für eine „Noradrenalinmyokarditis“ (SZAKACS und CANNON) ergaben die Untersuchungen keine Anhaltspunkte.
5. Bei 7 Tieren festgestellte Nekrosen und Bindegewebsnarben der Aortenmedia werden ebenfalls auf die Noradrenalinhypertonie zurückgeführt und als Ausdruck einer Ernährungsstörung durch Oligämie und Ischämie gedeutet.

Schrifttum

BÜCHNER, F., Allgemeine Pathologie (München-Berlin 1956). — BÜCHNER, F., Spezielle Pathologie (München-Berlin 1955). — EULER, V. S. v., Dtsch. med. Wschr. **75**, 1675 (1950). — FOSS, P. O., Tidsskr. Norsk. Laegefor. **77**, 460 (1957). — FRIEDMANN, B. S., OESTER, Y. T., and O. F. DAVIS, Arch. int. pharmacodyn. **102**, 226 (1955). — GÜNTHER, D. und

H. SCHMIDT, Z. Kreislaufforschg. **48**, 127 (1959). — HUEPER, W. C., Arch. Pathol. **39**, 187 (1945). — LEGRAND, R., J. DESRUELLES, J. F. MERLEN et A. GERARD, Arch. mal coeur **49**, 919 (1956). — LEIBETSEDER, F., Z. Kreislaufforschg. **43**, 90 (1954). — LITTLE, T. R. and C. S. MCKENDRICK, Lancet **1957**, 825. — LOPES DE FARIA, J., Beitr. path. Anat. **115**, 273 (1955). — MALING, H. M. and B. HIGHMAN, Amer. J. Physiol. **194**, 590 (1958). — MARSON, F. G. W., Brit. J. Pharmacol. **11**, 431 (1956). — MEESEN, H., Beitr. path. Anat. **102**, 191 (1939). — MILLER, A. J., T. O. CHENG, and M. E. FREEDMAN, Amer. Heart J. **50**, 567 (1955). — ROTTER, W., Beitr. path. Anat. **110**, 46 (1949). — SCHROEDER, W. und F. ANSCHÜTZ, Arch. exp. Path. Pharmacol. **212**, 230 (1951). — SZAKACS, J. E. and A. CANNON, Amer. J. Clin. Path. **30**, 425 (1958). — TATERKA, W., Beitr. path. Anat. **102**, 287 (1939). — ZINCK, K. H., Virchows Arch. **305**, 288 (1940).

Anschrift des Verfassers:

Dr. H. SCHMIDT, Dr. H.-J. BEERMANN, Erlangen, Pathologisches Institut,
Dr. K. HECKEL, Erlangen, Friedrichstr. 33.

LEBENS LAUF

Als Sohn des Arztes Dr. med. Meinhard Beermann und seiner Ehefrau Hedwig, geb. Hohlfeld, wurde ich, Hans-Joachim Beermann, am 16. 4. 1931 in Reval in Estland geboren. Von Ostern 1937 bis Herbst 1941 besuchte ich die Volksschule in Schwedt/Oder (Mark Brandenburg), anschließend Oberschulen in Berlin-Zehlendorf, Schwedt/Oder, nach Kriegsende in Kiel, Bad Reichenhall und Plön in Holstein. Im März 1952 legte ich das Abitur an der Internatsoberschule Schloß Plön ab.

Nach Schulabschluß arbeitete ich 6 Monate als Maschinenbaupraktikant in Kiel, wechselte jedoch dann meinen Ausbildungsweg und mein Berufsziel und begann im Wintersemester 1952/53 in Kiel das Medizin-Studium. Das vorklinische Studium führte ich in Kiel (Semester 1, 2, 4, 5) und in Heidelberg (3. Semester) durch und legte im März 1955 die ärztliche Vorprüfung in Kiel ab.

Während des klinischen Studiums war ich in Graz (Semester 6 und 7), in Kiel (Semester 8), an der Freien Universität in Berlin (Semester 9 und 10) sowie in Erlangen (Semester 11 und 12). In Erlangen schloß ich im Januar 1959 mit dem medizinischen Staatsexamen das Studium ab.

Als Medizinalassistent arbeitete ich zunächst im Pathologischen Institut der Universität Erlangen (15 Monate), anschließend im vorwiegend chirurgischen Kreiskrankenhaus Staffelnstein (Oberfranken), in dem ich auch eben noch beschäftigt bin (8 Monate).

